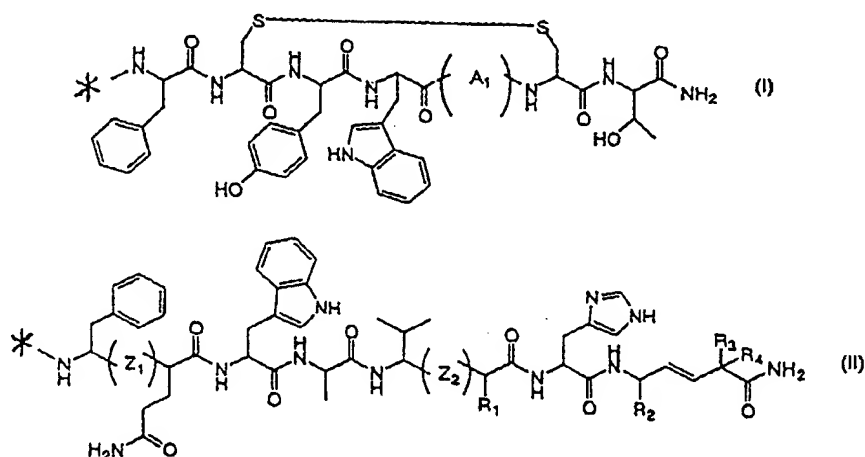




<p>(51) 国際特許分類6 C07K 7/06, A61K 38/08, 38/31, 45/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/25729</p> <p>(43) 国際公開日 1999年5月27日 (27.05.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05172</p> <p>(22) 国際出願日 1998年11月18日 (18.11.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/356025 1997年11月18日 (18.11.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 藤井信孝(FUJII, Nobutaka)[JP/JP] 〒520-0248 滋賀県大津市仰木の里東6丁目3-5 Shiga, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54) Title: COMPOUNDS WITH ANTITUMOR ACTIVITY

(54) 発明の名称 抗腫瘍活性化化合物



(57) Abstract

Compounds represented by the general formula (I): X-L-Y or potential tautomers, stereoisomers or optical isomers thereof, which are useful as anticancer agents because of having an antitumor activity, wherein X represents paclitaxel or its derivative; L represents a linker having a functional group; and Y represents TT232 of the general formula (I), wherein A<sub>1</sub> represents lysine, citrulline, arginine or ornithine, in which amino and carboxyl groups bonded to the α-carbon atom so as to form an amide; or EABI of general formula (II), wherein Z<sub>1</sub> represents C(=O)NH or (E)CH=CH; Z<sub>2</sub> represents C(=O)NH or (E)CH=CH; R<sub>1</sub> represents H or methyl; R<sub>2</sub> represents i-butyl or i-propyl; R<sub>3</sub> represents H, i-butyl or benzyl; and R<sub>4</sub> represents H or i-butyl; and \* represents the binding site to L.

(57)要約

(式中、 $Z_1$  はC(=O)NHまたは(E)CH=CHを表し、 $Z_2$  はC(=O)NHまたは(E)CH=CHを表し、 $R_1$  はHまたはメチルを表し、 $R_2$  はi-ブチルまたはi-プロピルを表し、 $R_3$  はH、i-ブチルまたはベンジルを表し、 $R_4$  はHまたはi-ブチルを表す)

を表し、\*はLとの結合部分を示す)

で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学異性体は、抗腫瘍活性作用を有し、抗がん剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボワール	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア				

明 細 書  
抗腫瘍活性化合物

技術分野

- 5 本発明は、がん治療に対して有用な複合体およびこれらを有効成分として含有する抗がん剤に関する。

背景技術

- ドセタキセル (docetaxel)、パクリタキセル (paclitaxel)  
10 l) 等のタキソール (taxol) 類は、チューブリンの重合促進と微小管の安定化作用により細胞の増殖を阻害し、抗腫瘍活性を示すことが知られ、新規な作用機序の抗がん剤として期待されている。特に、乳がん、卵巣がん、非小細胞肺がんの治療剤として臨床応用が進められている (K.C.Nicolau, Nature, 367, 630 (1994) ; R. A. Holton, J. Am. Chem. Soc., 116, 1587 (1994) ; D. Masopaulo,  
15 A. Camerman, Y. Luo, G. D. Brayer & N. Camerman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 6920 (1995) ; 癌と化学療法, 21(5), 583 (1994) ) 。

しかし、これら化合物は溶解性が低く、その改善のための研究が国内外で進められている。

- 一方、腫瘍細胞の多くはソマトスタチンレセプター (somatostatin receptor)  
20 を過剰発現していることが知られており (山田祐一郎、清野進、細胞工学、12(9), 665(1993); 清野進、山田祐一郎、内分泌学の進歩、10, 41 (1992) )、オクトレオチド (Octreotide) 等のソマトスタチン誘導体にはチロシンキナーゼの抑制活性を介して抗腫瘍活性を示すものが知られている。特に、最近になって、ケリー (Keri) らにより腫瘍細胞特異的な誘導体 TT 232 が報告された (Gy. Keri,  
25 et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 191, 681(1993); Gy. Keri, et al., Peptide Research, 6, 281(1993); Gy. Keri, et al., (1993), Peptide Chemistry 1992, ed. N. Yanaihara (Leiden: ESCOM Science Publishers B.V.) pp. 334-336; Gy. Keri, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93, 12513 (1996) ) 。

また、肺小細胞癌（SCLC；small cell lung cancer）のオートクライン成長因子（autocrine growth factor）としてBombesin群ペプチド（GRP；gastrin releasing peptide, NM-C；neuromedin C）が同定されており、SCLC上にこれらのペプチドの受容体が過剰発現していることが知られている。従って、  
5 有効な Bombesin Antagonist はSCLCに対する特異的な抗がん剤として期待されている（F. Cuttita, Nature, 316, 823（1985）；D. H. Coy, J. Biol. Chem., 264, 14691（1989）；L. H. Wang, Biochemistry, 29, 616（1990）；D. H. Coy, Eur. J. Pharmacol., 190, 31（1990））。本発明者らは、(E)-alkene型dipeptide isostereであるEABI [(E)-Alkene-Bombesin Isostere] を合成し（N. Fujii, Tetrahedron  
10 Lett., 32, 4969（1991）；N. Fujii, J. Chem. Soc., Perkin I, 1995, 1359）、本物質がアミラーゼ分泌系において強いAntagonist活性を示すことを明らかにした（M. Wada, Pancreas, 10, 301（1995）；N. Fujii, Peptides 1994, ed. H. L. S. Maia, Escom Science Publishers B.V.（1995）, pp. 77-78；K. Fujimoto, Life Sciences, 60, 29（1997））。現在、SCLCに対してはシスプラチン、カルボプラチン等が第  
15 1選択薬として使用されているが、副作用、薬剤耐性発現等の問題を残している。  
従って、従来の抗癌剤の問題点を改善した薬剤、例えば、ペプチド性抗腫瘍性物質ではその短い血中半減期、また、パクリタキセル誘導体のような有効性の高い抗癌剤においてはその溶解性について改善された薬剤がさらに望まれている。

## 20 発明の開示

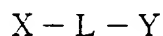
本発明の目的は、抗腫瘍活性を有し、消化器系がん、乳がん、卵巣がん、肺がん等のがんに対する治療剤として有用な医薬、さらに詳しくは、腫瘍細胞に特異的に発現している受容体に特異的に結合するペプチド性リガンドがリンカーを介してパクリタキセル誘導体と共有結合した複合体（conjugate）からなる抗がん  
25 剤を提供することである。

本発明者らは、かかる課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、腫瘍細胞に発現している受容体に親和性を有するペプチドもしくはプソイドペプチドに1もしくは2種以上の抗腫瘍活性化合物が化学的結合により結合している複合体が、上

記課題を解決することができ、抗がん剤として優れた効果を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

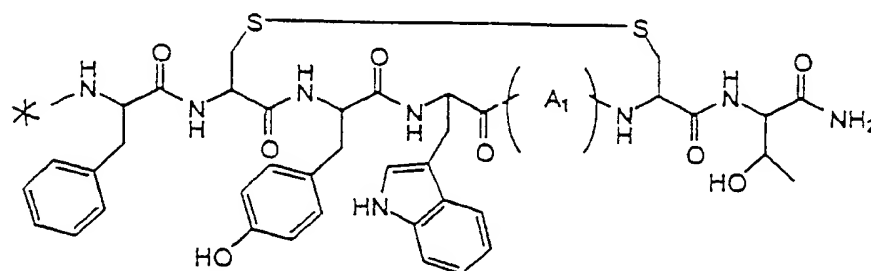
すなわち、本発明は、腫瘍細胞に発現している受容体に親和性を有するペプチドもしくはプソイドペプチドに1もしくは2種以上の抗腫瘍活性化合物が化学的結合により結合している複合体を提供する。

また、本発明は、一般式(1)



(式中、Xは、パクリタキセルまたはその誘導体を表し；Lは、官能基を有するリンカーを表し、Yは、

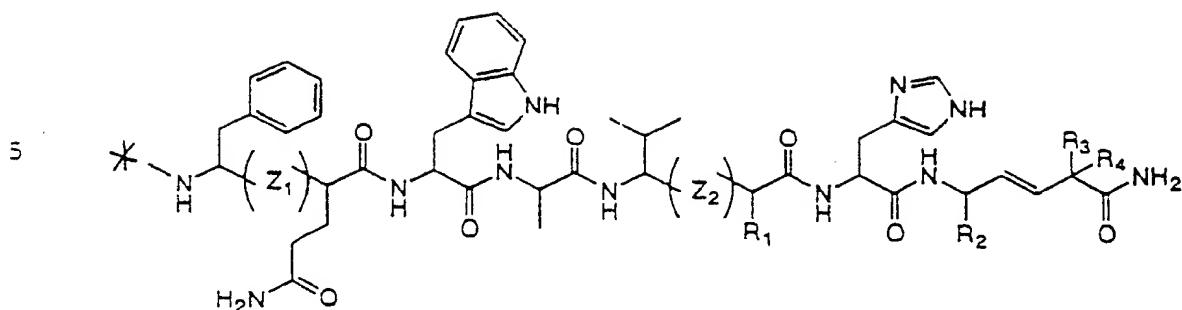
TT232：一般式



(式中、A<sub>1</sub> はリジン残基、シトルリン残基、アルギニン残基またはオルニチン残基を表し、α炭素に結合したアミノ基、カルボキシル基がそれぞれアミドを形成するように結合している)

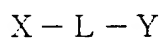
または

## EABI : 一般式



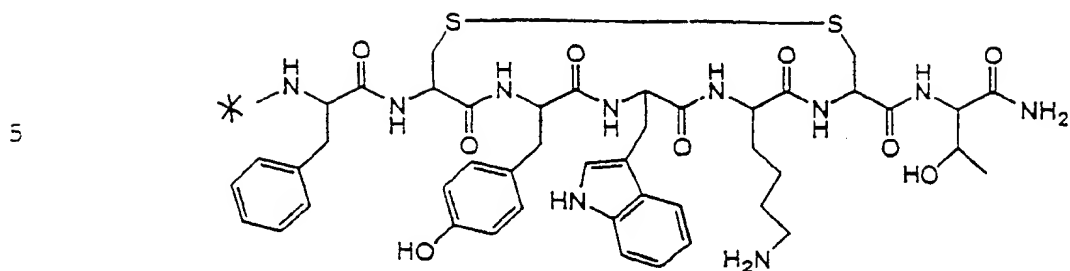
- 10 (式中、 $Z_1$  は  $C(=O)NH$  または  $(E)CH=CH$  を表し、 $Z_2$  は  $C(=O)NH$  または  $(E)CH=CH$  を表し、 $R_1$  は  $H$  またはメチルを表し、 $R_2$  は  $i$ -ブチルまたは  $i$ -プロピルを表し、 $R_3$  は  $H$ 、 $i$ -ブチルまたはベンジルを表し、 $R_4$  は  $H$  または  $i$ -ブチルを表す)
- 15 を表し、\*はLとの結合部分を示す)
- で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学異性体を提供する。

さらに、本発明は、一般式(1)



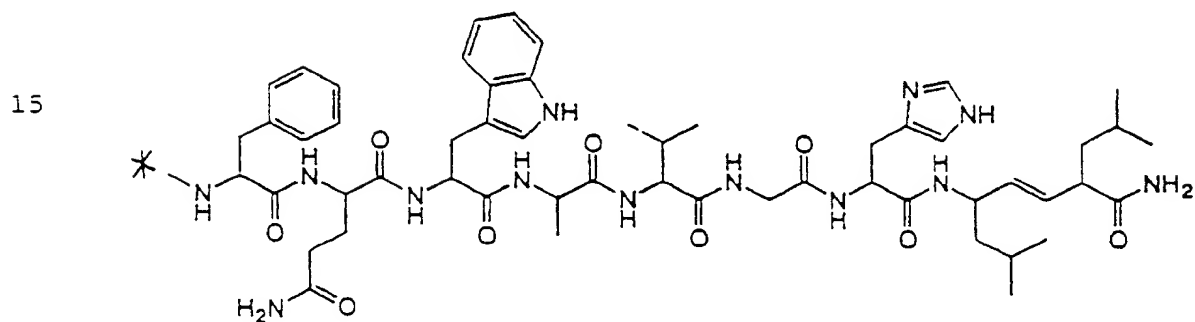
- (式中、Xは、パクリタキセルまたはその誘導体を表し；Lは、官能基を有する
- 20 リカーを表し、Yは、

## TT232 : 特定化合物



10 または

## EABI : 特定化合物



20

を表し、\*はLとの結合部分を示す)

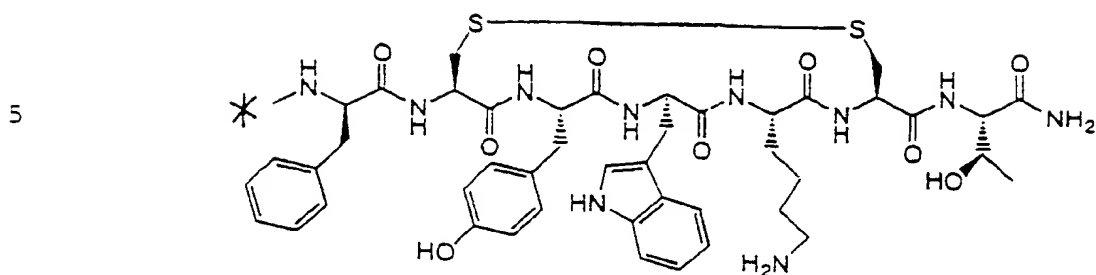
で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学異性体を提供する。

さらにまた、本発明は、一般式(1)



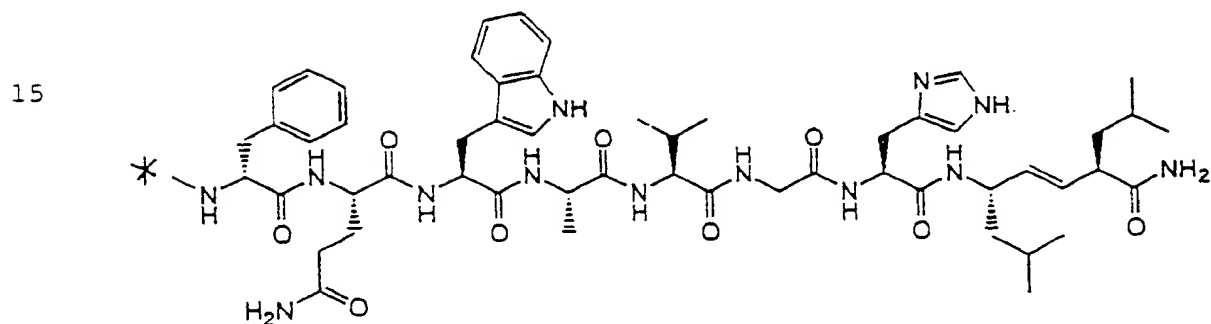
(式中、Xは、パクリタキセルまたはその誘導体を表し；Lは、官能基を有するリカーを表し、Yは、

## T T 2 3 2 : 特定化合物 (光学活性体)



10 または

## E A B I : 特定化合物 (光学活性体)



を表し、\*はLとの結合部分を示す)

で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学異性体を提供する。

25 さらに加えて、本発明は、上記各一般式(1)で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学異性体を含む抗腫瘍活性組成物および抗がん剤を提供する。

図面の簡単な説明



図1は、パクリタキセル（コハク酸）－EABI複合体による膀胱癌細胞の増殖阻止を示すグラフである。

#### 発明を実施するための最良の形態

5       本発明において、腫瘍細胞に発現している受容体の種類に制限はないが、例えば、ソマトスタチン受容体、ポンペシン群ペプチドの受容体が挙げられる。

      本発明において、腫瘍細胞に発現している受容体に親和性を有するプソイドペプチドとは、ペプチドのアミノ酸残基の一つまたはそれ以上を、ペプチド結合との構造的相同性を有する構造（例えば、（E）－アルケン型イソスター（i s o s t e r e s））に置き換えたものを意味する（アミノ酸残基を削除する場合も含む）。

10

      本発明においては、腫瘍細胞に発現している受容体に親和性を有するペプチドもしくはプソイドペプチドに1もしくは2種以上の抗腫瘍活性化合物を化学的結合によって結合させる。化学的結合の手段は特に限定されないが、例えば、ペプチドもしくはプソイドペプチドと抗腫瘍活性化合物の双方に結合可能なリンカーを挙げることができる。この場合、リンカーの一方はペプチドもしくはプソイドペプチドと結合（例えば、共有結合）することができ、該リンカーの他方は抗腫瘍活性化合物と結合（例えば、共有結合）することができることが好ましい。このようなリンカーとして、例えば、ペプチドもしくはプソイドペプチドのアミノ酸および抗腫瘍活性化合物中の水酸基と結合可能なリンカーが挙げられる。かかるリンカーの具体例としては、2個もしくはそれ以上のカルボキシル基を有する化合物がある。2個もしくはそれ以上のカルボキシル基を有する化合物を用いた場合、一方のカルボキシル基とペプチドもしくはプソイドペプチドのアミノ酸とでアミド結合を形成し、他のカルボキシル基と抗腫瘍活性化合物中の水酸基とでエステル結合を形成することによりペプチドもしくはプソイドペプチドと抗腫瘍活性化合物とを結合することができる。2個もしくはそれ以上のカルボキシル基を有する化合物は、ペプチドもしくはプソイドペプチドと抗腫瘍活性化合物との結合を妨げない限り他の官能基を有していてもよい。2個もしくはそれ以上のカ

15

20

25

ルボキシル基を有する化合物としては、芳香族化合物、鎖状脂肪族化合物、環状脂肪族化合物、複素環式化合物等が挙げられるが、鎖状脂肪族化合物が好ましく、特にジカルボン酸、中でもコハク酸またはグルタル酸、が好ましい。

5 一般式(1)における定義において、Xにおけるパクリタキセルの誘導体は、  
パッカチン骨格を有する化合物や抗腫瘍活性を有することが知られている公知の  
任意のタキソール誘導体であれば何でもよく、なかでも、ドセタキセルが好まし  
い。

10 官能基を有するリンカーであるLは、抗腫瘍活性に悪影響を及ぼさないもので  
あれば特に制限はなく、一例として、 $-(CO)-A-(CO)-$  (式中、Aは  
置換基を有していてもよい炭素数2~4のアルキレン基を表す)を挙げることが  
できる。この場合、Aにおける置換基を有していてもよい炭素数2~4のアルキ  
レン基の置換基としては、炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、  
水酸基等が挙げられる。

15 XとLとの結合の仕方は本願発明の目的を達成するものであれば特に制限され  
ない。具体的には、Xの2'位と $-(CO)-A-(CO)-$ からなるLの $-CO$   
部分とのエステル結合、Xの3'位と上記Lの $-CO$ 部分とのアミド結合が挙  
げられ、特にXの2'位と上記Lの $-CO$ 部分とのエステル結合が好ましい。

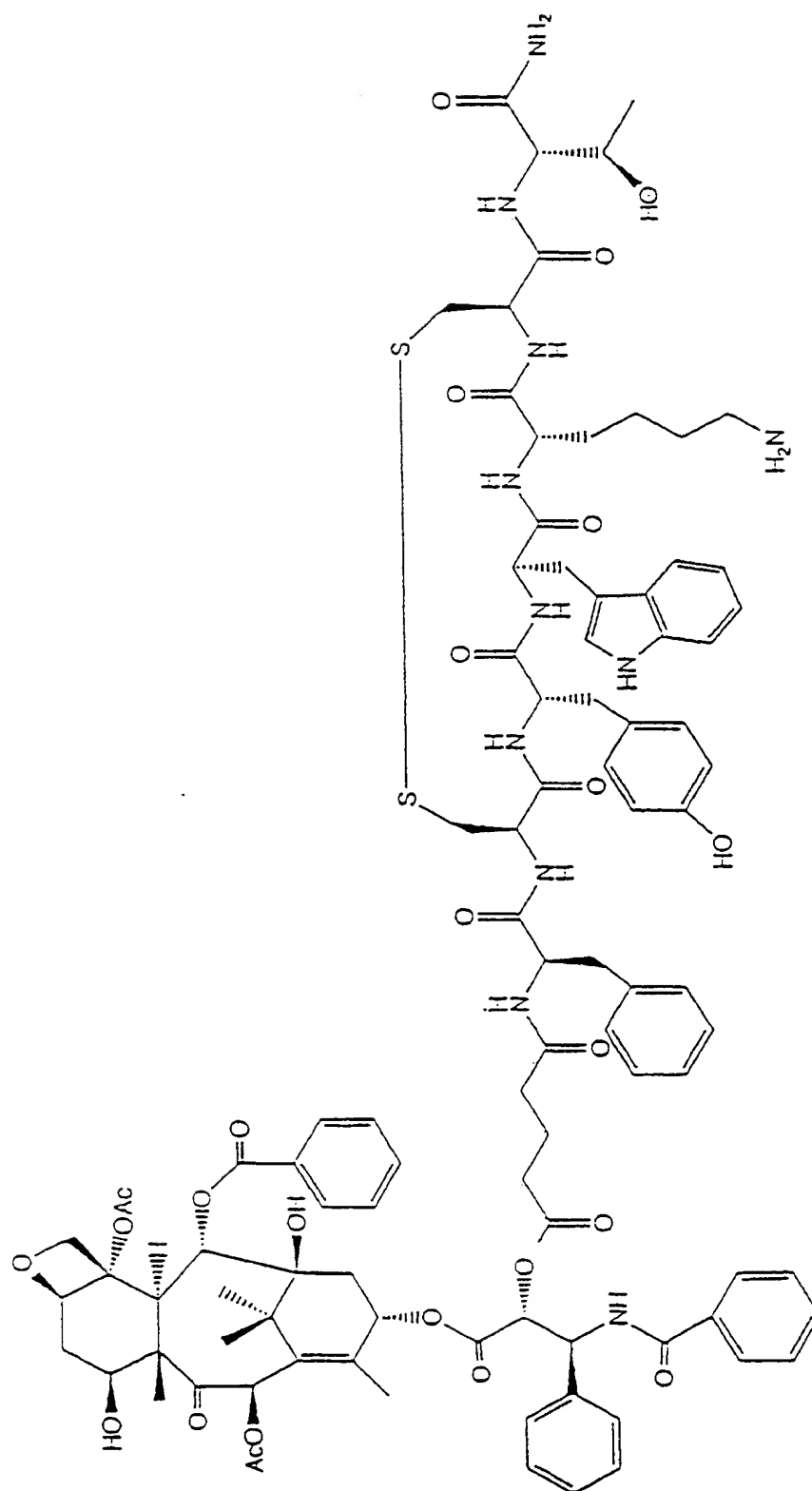
20 LとYとの結合の仕方も本願発明の目的を達成するものであれば特に制限され  
ない。具体的には、 $-(CO)-A-(CO)-$ からなるLの $-CO$ 部分とYの  
 $-NH$ 部分とのアミド結合が挙げられ、特に上記Lの $-CO$ 部分とYのPhe  
(フェニルアラニン)残基の $-NH$ 部分とのアミド結合が好ましい。

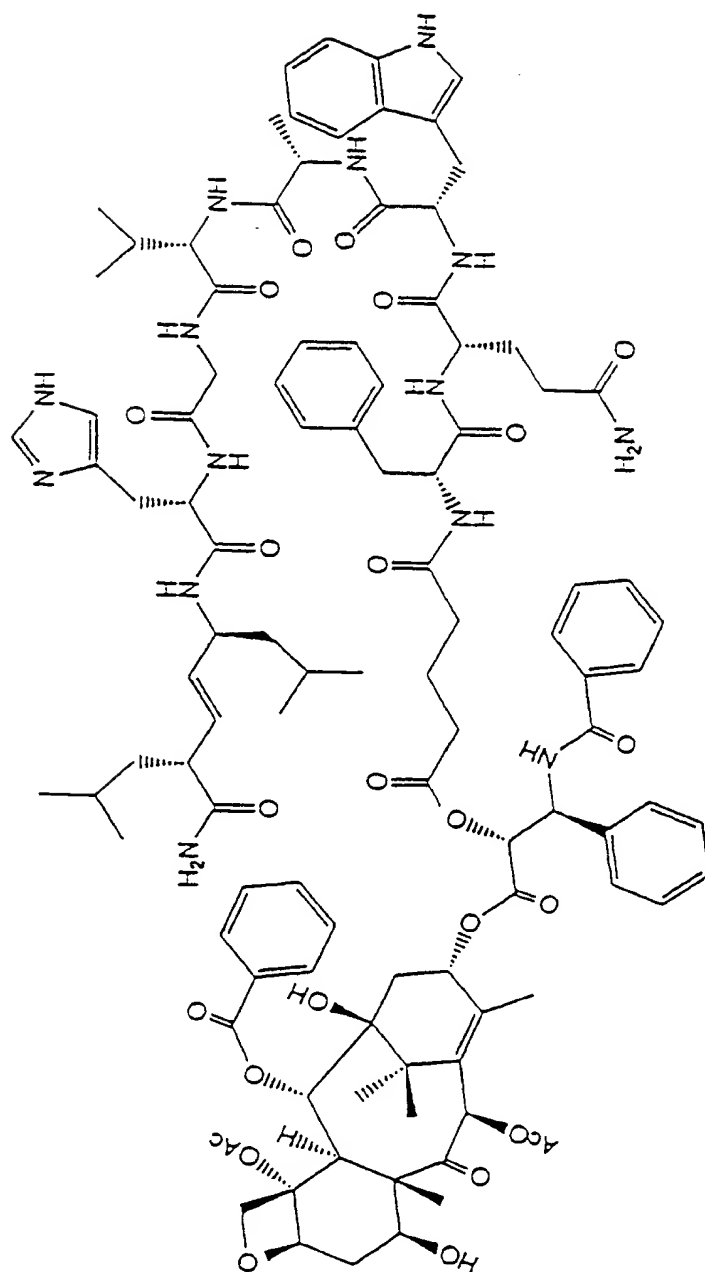
Xとしては、パクリタキセル、ドセタキセルが好ましい。

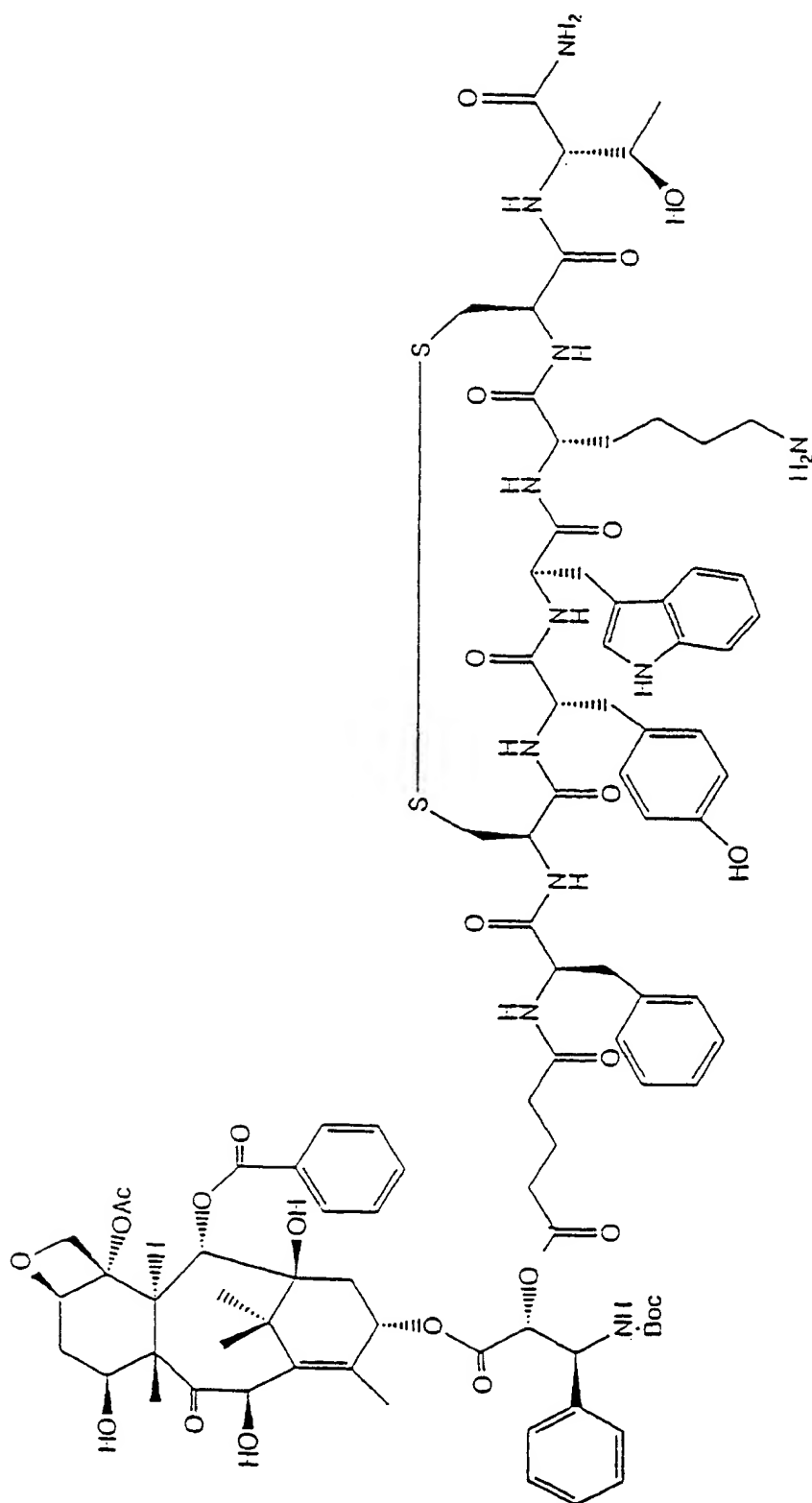
Aとしては、エチレン基、トリメチレン基が好ましい。

25 Yとしては、一般式(1)定義において示した基のいずれも好ましい。特に、  
Yが上記TT232一般式で表される場合、 $A_1$ はリジン残基が好ましく、Yが  
上記EABI一般式で表される場合、 $Z_1$ は $C(=O)NH$ 、 $Z_2$ は $C(=O)$   
 $NH$ 、 $R_1$ はH、 $R_2$ はi-ブチル、 $R_3$ と $R_4$ のいずれか一方はi-ブチルで  
他方はHである場合が好ましい。

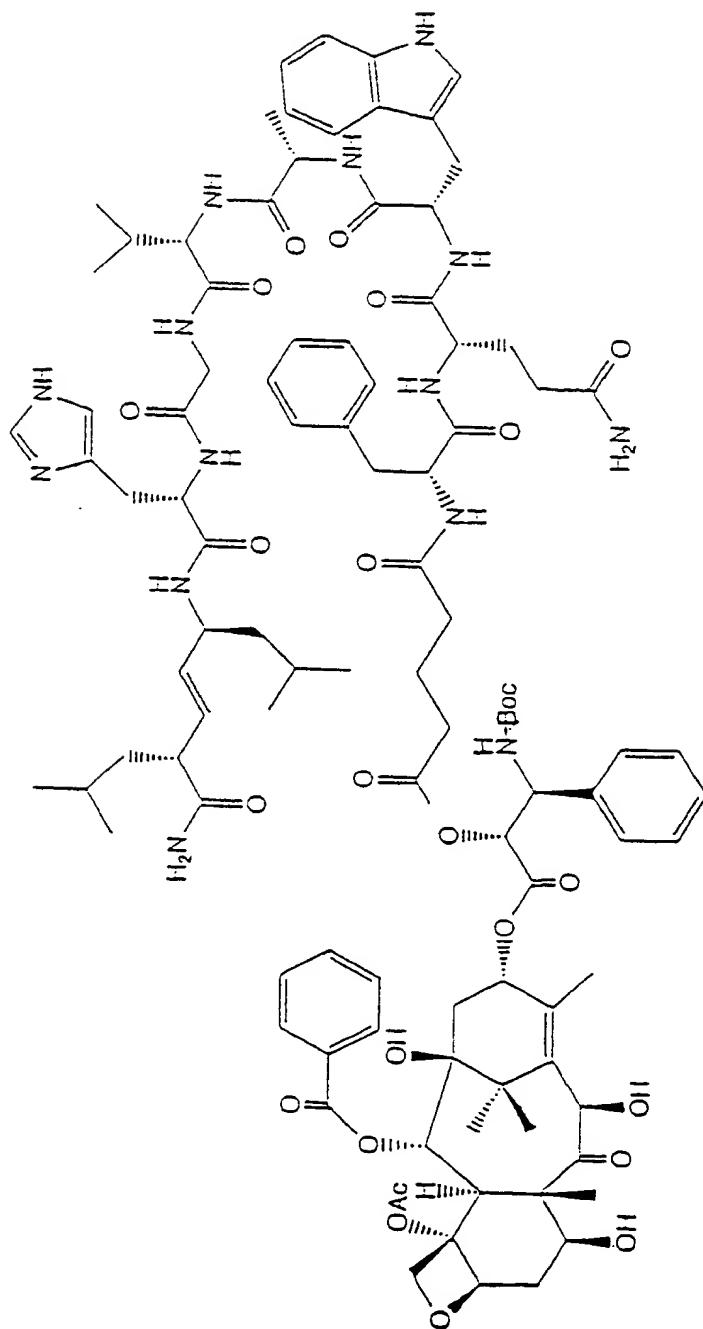
一般式（１）で表される化合物としては、下記構造式







(式中、Bocはt-ブトキシカルボニル基を表す)  
および



(式中、B o cはt-ブトキシカルボニル基を表す)

で示される化合物が好ましい。

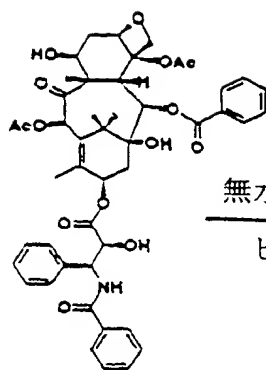
5      なお、本発明においては、一般式(1)で表される化合物それ自体の他に一般式(1)で表される化合物の可能な互変異性体、立体異性体、光学異性体、およびそれらの混合物も含まれる。

腫瘍細胞に発現している受容体に親和性を有するペプチドもしくはプソイドペプチドに1もしくは2種以上の抗腫瘍活性化合物が化学的結合により結合している本発明の複合体は、一般式(1)で表される化合物を例にとれば、以下のよう

10      まず、上記ペプチドもしくはプソイドペプチドとリンカーとの結合体を合成する。例えば、ピリジン存在下でパクリタキセルを無水コハク酸と反応させて、パクリタキセルに無水コハク酸がエステル結合したパクリタキセルとリンカーとの結合体を得る。次に、得られたパクリタキセルとリンカーとの結合体をWSCDI-HOBt法などによりEABIと縮合させて目的とするパクリタキセル-

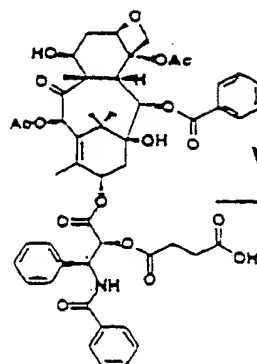
15      (リンカー)-EABI複合体を得る。

上記製造工程を以下に化学式を用いて示す。



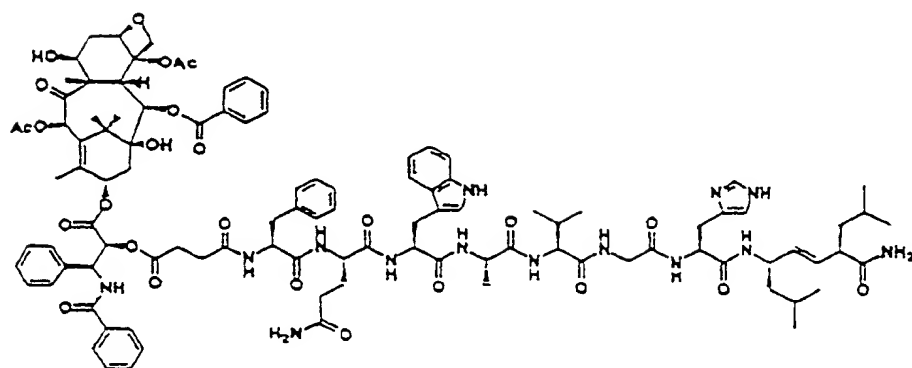
パクリタキセル

無水コハク酸  
↓  
ピリジン



パクリタキセル  
**2'-O-**スクシネート

WSCDI-HOBt  
↓  
EABI



パクリタキセル-EABI 複合体

(注) WSCDI : 水溶性カルボジイミド

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールハイドレート



上記においては、パクリタキセル、無水コハク酸、E A B Iを用いた複合体の製造について説明したが、これらの組み合わせ以外の場合においても同様にして本発明の複合体を製造することができる。例えば、次のような組み合わせの複合体も上記と同様にして製造することができる。

- 5 (1) パクリタキセルー無水コハク酸ーT T 2 3 2
- (2) パクリタキセルー無水グルタル酸ーE A B I
- (3) パクリタキセルー無水グルタル酸ーT T 2 3 2
- (4) ドセタキセルー無水コハク酸ーE A B I
- (5) ドセタキセルー無水コハク酸ーT T 2 3 2
- 10 (6) ドセタキセルー無水グルタル酸ーE A B I
- (7) ドセタキセルー無水グルタル酸ーT T 2 3 2

なお、一般式(1)におけるパクリタキセルもしくはその誘導体は、所望の誘導体に応じた公知の方法により得ることができる。例えば、パクリタキセルは、Kingston, D.G.I., Pharmacol. Ther., 52, 1 (1992)に記載の方法や、R.A. Holton, European Patent A 400971, 1990に記載の方法により得ることができる。

15 また、ドセタキセルは、例えば、特開昭63-30479号に記載の方法、Greene, A.E. et al., J. Org. Chem., 59, 1238 (1994)に記載の方法により得ることができる。

また、本発明におけるペプチドもしくはプソイドペプチドは公知のペプチド合成法、例えば、N. Fujii らの方法(Tetrahedron Lett., 32, 4969 (1991), J. Chem. Soc., Perkin I, 1995, 1359)を応用することにより得ることができる。

20 また、公知の遺伝子組換え技術によって宿主細胞に発現させることによっても得ることができる。

一般式(1)で示される化合物は、1種もしくはそれ以上の薬学的に許容し得る希釈剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、補助剤、防腐剤、緩衝剤、結合剤、安定剤等を含む薬学的組成物として、目的とする投与経路に応じ、適当な任意の形態にして投与することができる。非経口的経路、特に、静脈内経路が好ましい投与経路である。非経口的には、水性もしくは非水性の溶液、懸濁液、乳液の形態にし

25

て投与することができる。無菌製剤化は、常法、例えば、無菌ろ過により行うことができる。

本発明化合物の投与量は、患者の体型、年齢、体調、疾患の度合い、発症後の経過時間等により、適宜選択することができるが、特に、静脈内（ことに点滴）  
 5 投与で、パクリタキセルもしくはその誘導体（例えば、ドセタキセル）として一般に0.1～2mg/kgの用量で使用される。

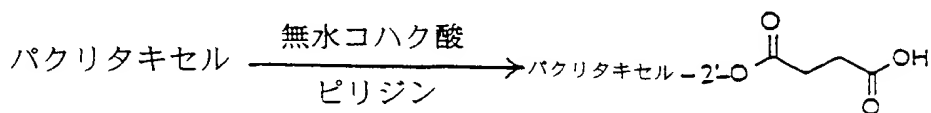
### 実施例

以下に本発明の化合物の製造について実施例に基づき、さらに詳細に説明する  
 10 が、本発明はこれらの例によって何ら制限されるものではない。

また、本発明の有用性を示すために、一般式（1）で示される化合物の優れた抗腫瘍活性を示す試験結果を試験例に示す。

### 実施例 1

15 1. パクリタキセル-コハク酸の合成

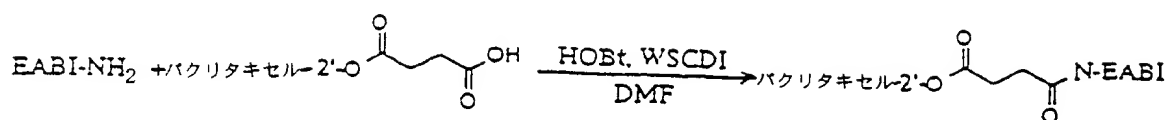


50mlのナスコルにパクリタキセル（50mg、1当量）を入れ、ピリジン  
 20 （3ml）に溶解した。そこへ無水コハク酸（30mg、5.1当量）を加えた。室温で16時間攪拌後、30%MeCN（30ml）で希釈した。これを濾過した後、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）を用いて精製した。凍結乾燥によりパクリタキセル-コハク酸（51.86mg、収率92.2%）を得た。

$[\alpha]^{23}_D$ : -45.11 (c=0.652, 50%MeCN)

25 MS (FAB) m/z: (C<sub>51</sub>H<sub>56</sub>NO<sub>17</sub> に対する計算値) (MH<sup>+</sup>) 954.3547, (実測値) 954.3574

## 2. パクリタキセル-（コハク酸）-EABIの合成



5

(注) DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

30 ml のナスコルにEABI (4.5 mg) を入れ、80% MeCN (2 ml) に溶解した。そこへHOBt / DMF (50  $\mu$  l のDMF中に21.8 mg のHOBtを溶解したもの) を加えた。パクリタキセル-コハク酸 (5 mg、1 10 当量) をMeCN (100  $\mu$  l) に溶かして加えた後、氷冷下でWSCDI (16.3  $\mu$  l、20 当量) を加えた。室温で2位間攪拌後、30% MeCN (15 ml) で希釈した。濾過した後、HPLCを用いて精製した。凍結乾燥によりパクリタキセル-（コハク酸）-EABI (5.68 mg、収率60.1%) を得 15 た。

$[\alpha]^{23}_D: -28.40$  ( $c=0.122$ , 50% MeCN)

MS (API)  $m/z$ : ( $C_{105}H_{131}N_{14}O_{25}$ に対する計算値) 1987.9408 ( $MH^+$ ), (実測値) 1988.5

20 試験例試験例 1

実施例1で製造したパクリタキセル-（コハク酸）-EABI複合体を用いて 25 膵臓癌由来細胞に対する活性評価を以下のようにして行った。

予め2日間培養した膵臓癌由来細胞（細胞株: MiaPACA）に、種々の濃度の実施例1の化合物を2時間接触させた後、CO<sub>2</sub> インキュベーター中37℃ 25 で48時間培養し生存細胞数を測定した。また、対照化合物としてパクリタキセルを用いて同様に測定した。

結果を図1に示す。図1から、本発明の複合体であるパクリタキセル-（コハ

ク酸) - E A B I 複合体は、パクリタキセルと同等またはそれ以上の抗腫瘍活性を示すことが判った。この結果は、G R P 受容体を発現している腫瘍細胞へ抗がん剤を特異的にターゲティングすることが可能であることを示唆している。

5 産業上の利用の可能性

本発明化合物は、従来のペプチド性抗腫瘍物質の弱点たる血中半減期の短さを改善し得るとともに、その長所たる副作用の少なさ、腫瘍細胞への高い親和性、および高い水溶性を持ち、かつ、パクリタキセル誘導体の溶解性が改善されるとともにその高い抗腫瘍活性を併せ持つという特徴を有し、抗がん剤として有用である。

10

## 請 求 の 範 囲

1. 腫瘍細胞に発現している受容体に親和性を有するペプチドもしくはプソイドペプチドに1もしくは2種以上抗腫瘍活性化合物が化学的結合により結合している複合体。

2. 受容体がソマトスタチン受容体である請求項1記載の複合体。

3. 受容体がボンベシン群ペプチドの受容体である請求項1記載の複合体。

4. 化学的結合が、リンカーを介した結合であって、該リンカーの一方はペプチドもしくはプソイドペプチドと共有結合し、該リンカーの他方は抗腫瘍活性化合物と共有結合していることを特徴とする請求項1～3記載の複合体。

5. リンカーがアミノ酸および水酸基と結合可能なリンカーである請求項4記載の複合体。

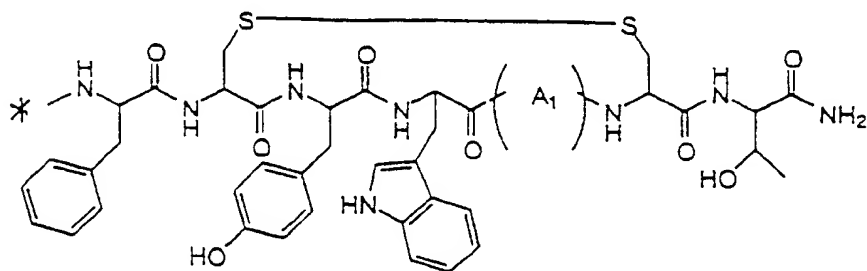
6. リンカーが2個もしくはそれ以上のカルボキシル基を有するリンカーである請求項4もしくは5記載の複合体。

7. 一般式(1)



(式中、Xは、パクリタキセルまたはその誘導体を表し；Lは、官能基を有するリンカーを表し、Yは、

TT232：一般式

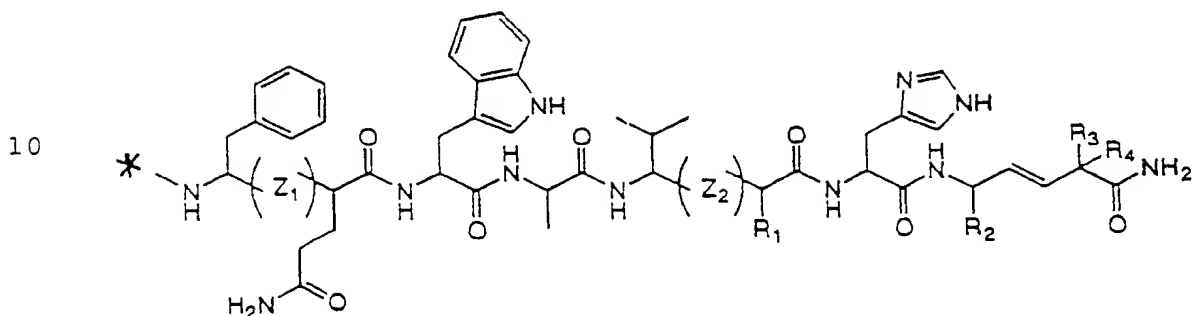


(式中、 $A_1$  はリジン残基、シトルリン残基、アルギニン残基またはオルニチン残基を表し、 $\alpha$ 炭素に結合したアミノ基、カルボキシル基がそれぞれアミドを形成するように結合している)

または

5

E A B I : 一般式



15 (式中、 $Z_1$  は  $C(=O)NH$  または  $(E)CH=CH$  を表し、 $Z_2$  は  $C(=O)NH$  または  $(E)CH=CH$  を表し、 $R_1$  は  $H$  またはメチルを表し、 $R_2$  は  $i$ -ブチルまたは  $i$ -プロピルを表し、 $R_3$  は  $H$ 、 $i$ -ブチルまたはベンジルを表し、 $R_4$  は  $H$  または  $i$ -ブチルを表す) を表し、\* は  $L$  との結合部分を示す)

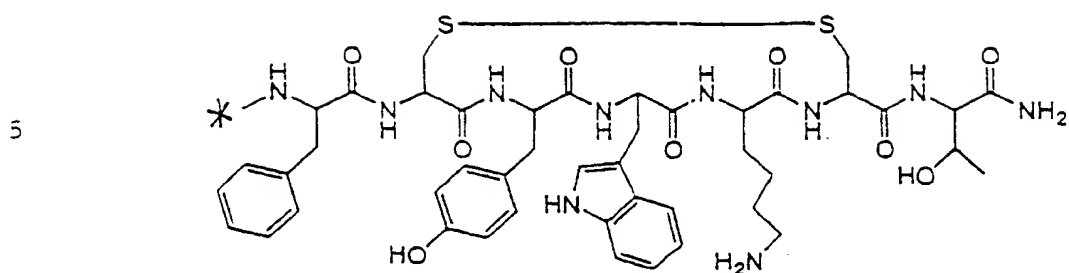
20 で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学異性体。

8. 一般式 (1)



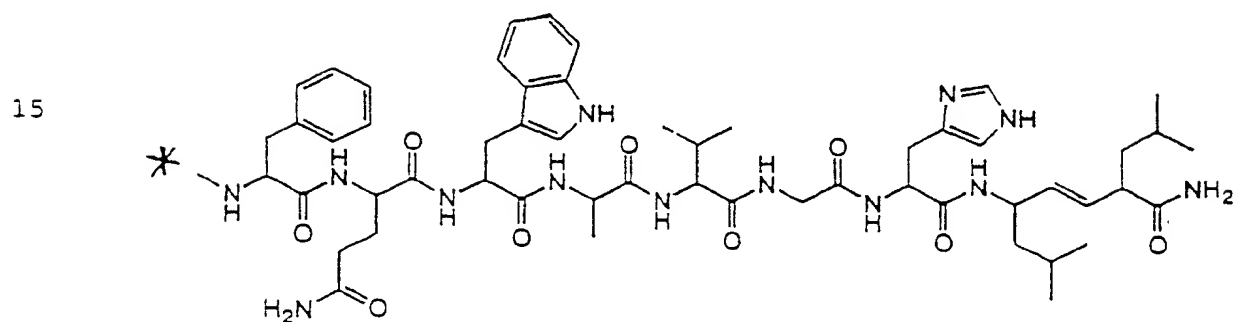
(式中、 $X$  は、パクリタキセルまたはその誘導体を表し； $L$  は、官能基を有するリカーを表し、 $Y$  は、

## T T 2 3 2 : 特定化合物



10 または

## E A B I : 特定化合物

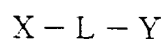


20

を表し、\*はLとの結合部分を示す)

で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学異性体。

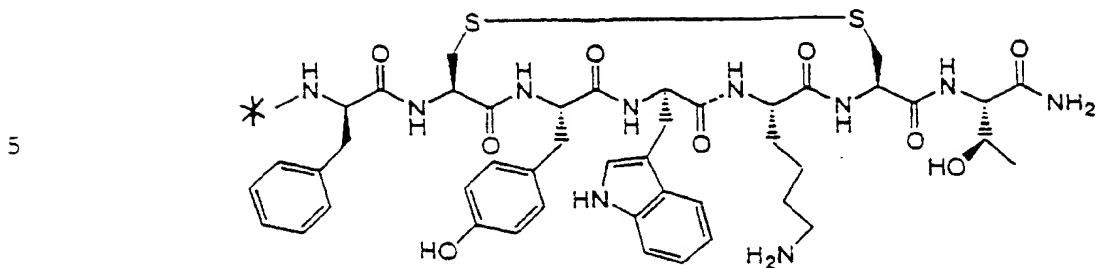
## 9. 一般式(1)



25

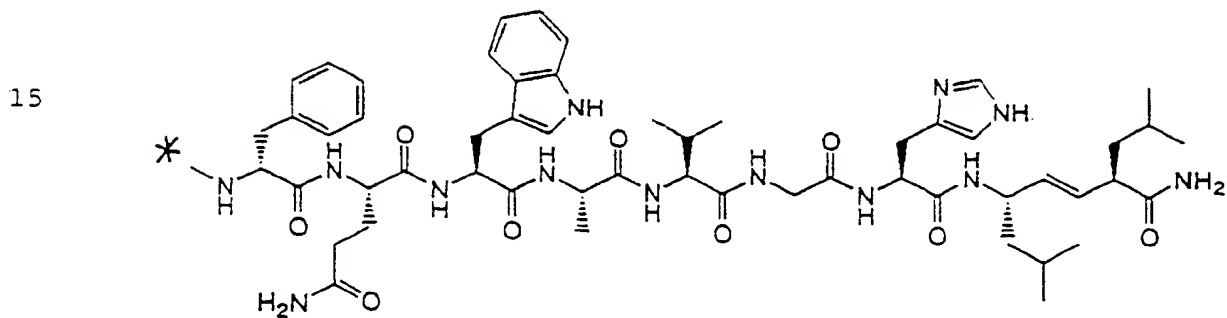
(式中、Xは、パクリタキセルまたはその誘導体を表し；Lは、官能基を有するリカーを表し、Yは、

## T T 2 3 2 : 特定化合物 (光学活性体)



10 または

## E A B I : 特定化合物 (光学活性体)



20

を表し、\*はLとの結合部分を示す)

で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学異性体。

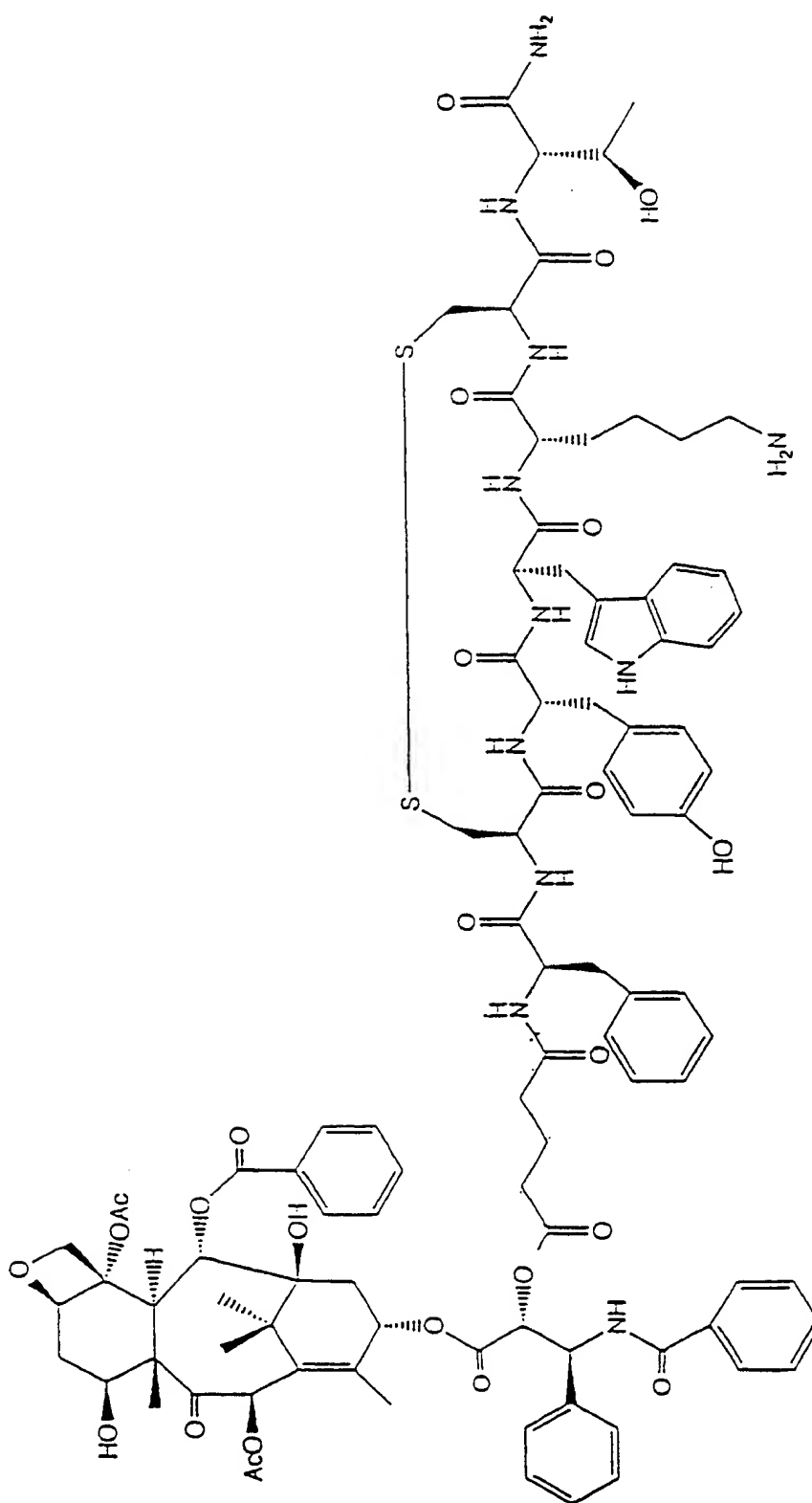
10. Lが、コハク酸またはグルタル酸である、請求項7ないし9のいずれか1項記載の化合物。

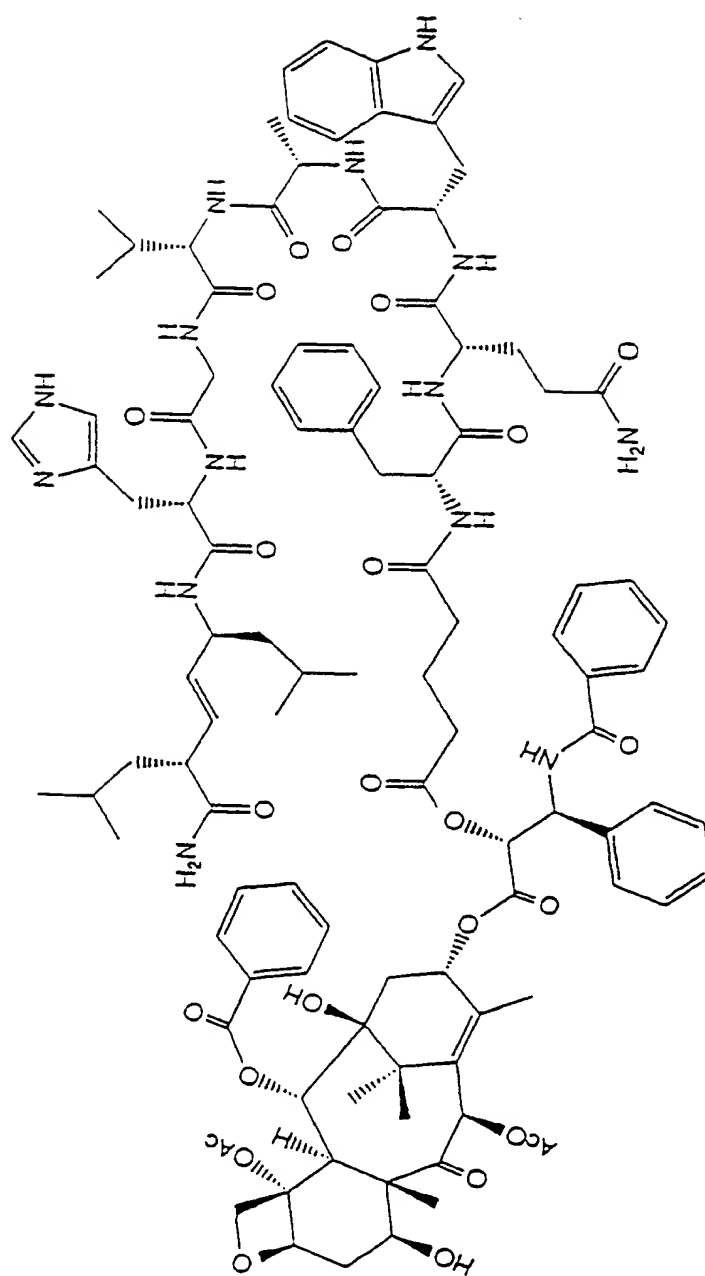
25

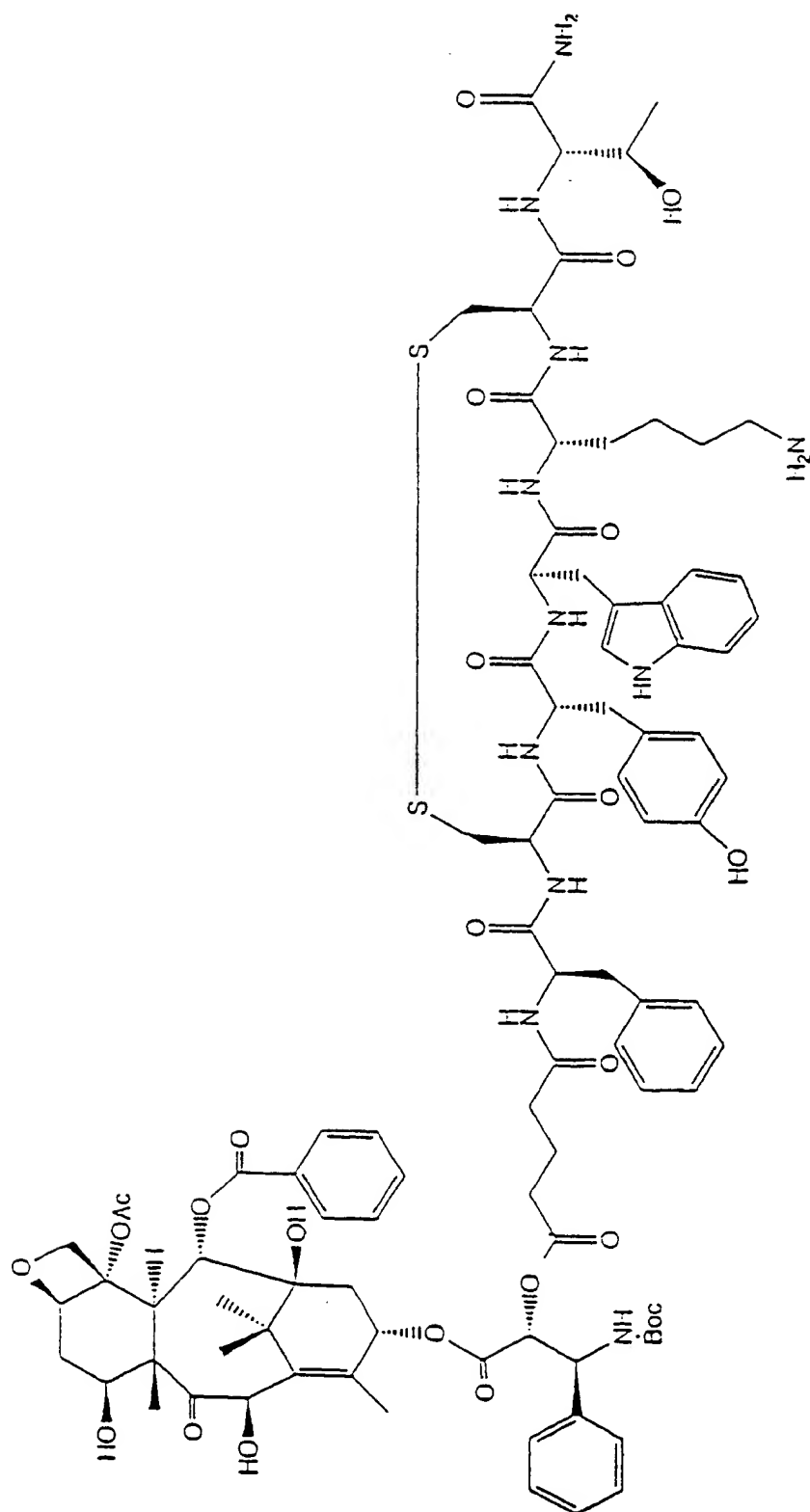
11. Xが、パクリタキセル、ドセキタルである請求項7ないし10のいずれか1項記載の化合物。

12. 下記構造式

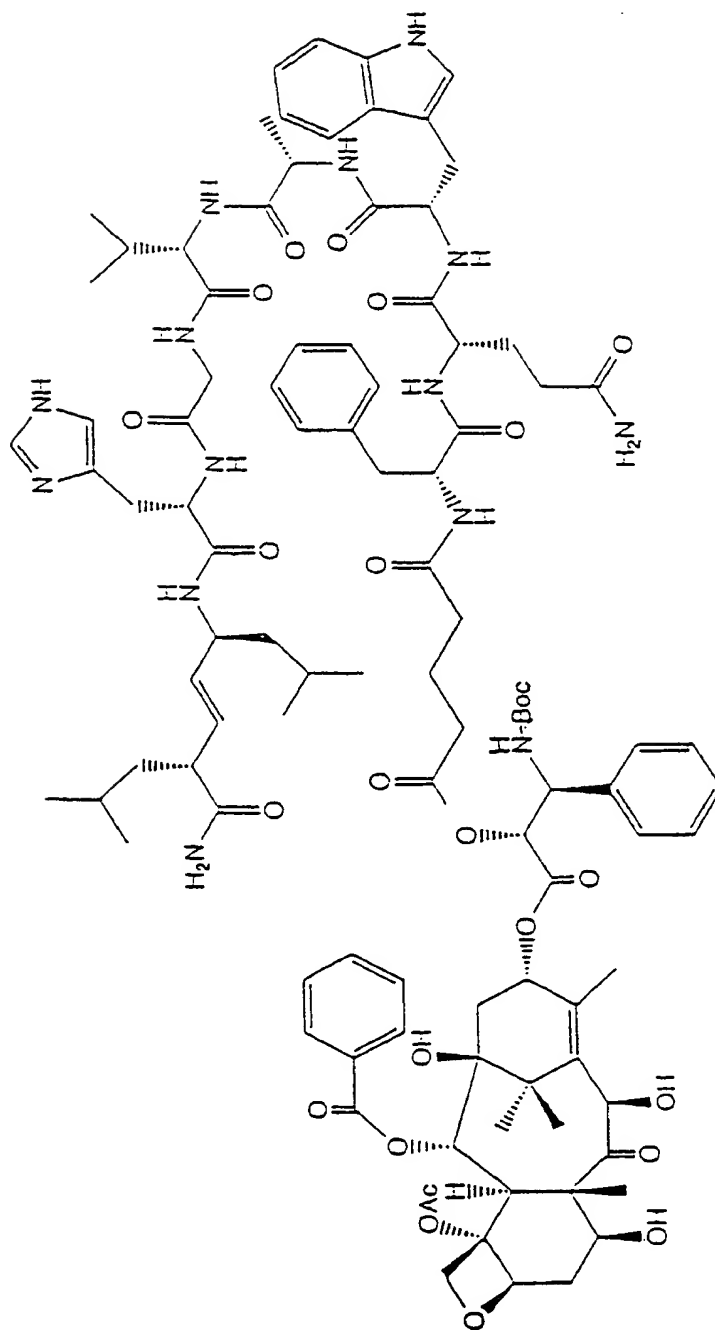








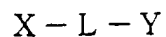
(式中、Bocはt-ブトキシカルボニル基を表す)  
および



(式中、Bocはt-ブトキシカルボニル基を表す)

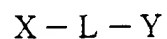
からなる化合物群より選択される化合物。

13. 一般式(1)



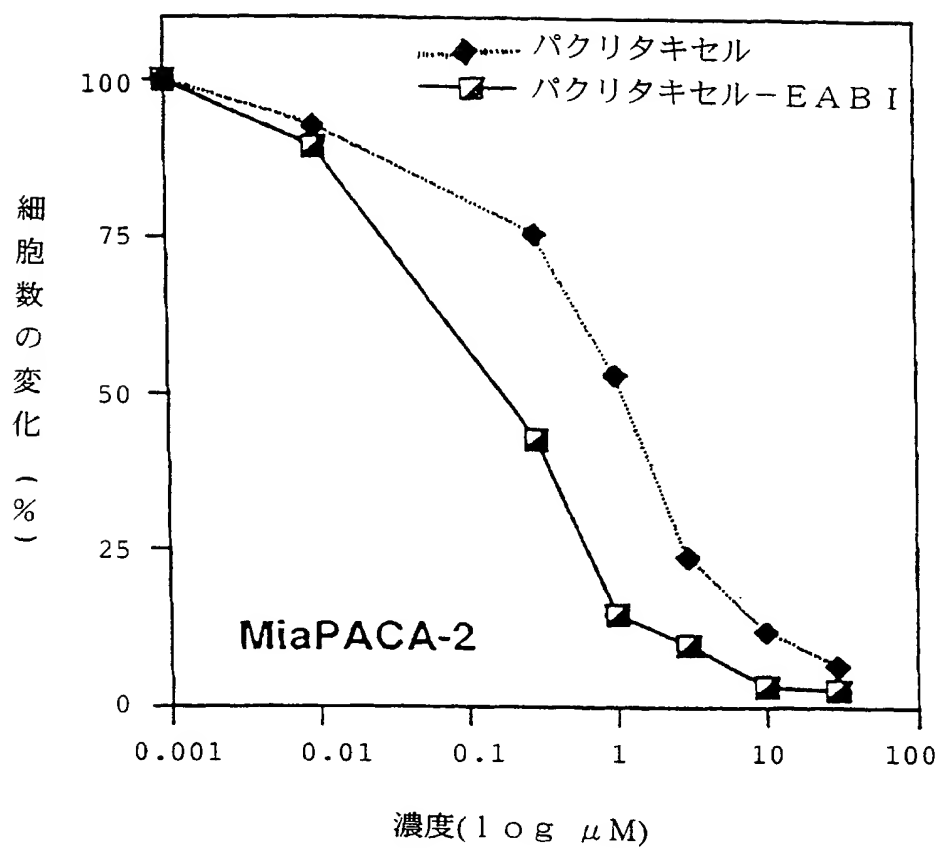
- 5 (式中、X、Y、Lは、請求項7ないし9のいずれか1項におけると同じ意味を表す。)で示される化合物を有する、抗腫瘍活性組成物。

14. 一般式(1)



- 10 (式中、X、Y、Lは、請求項7ないし9のいずれか1項におけると同じ意味を表す。)で示される化合物を有する、抗がん剤。

図 1



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05172

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07K7/06, A61K38/08, A61K38/31, A61K45/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07K7/06, A61K38/08, A61K38/31, A61K45/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO, 98/19705, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 14 May, 1998 (14. 05. 98), Abstract ; Claims & AU, 9851597, A	1, 4-5, 13-14
P, X	WO, 98/13059, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 2 April, 1998 (02. 04. 98), Abstract ; Claims ; FIG. 5 & AU, 9745995, A	1, 4-5, 13-14
Y	JP, 7-70175, A (Bristol-Myers Squibb Co.), 14 March, 1995 (14. 03. 95), Claim 1 ; Par. Nos. [0047], [0067], Chemical formula 56, Par. No. [0139], Chemical formula 83 & EP, 624377, A2	1-14
Y	KERI GY., et al., "A tumor-selective somatostatin analog (TT-232) with strong <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> antitumor activity", Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, Vol. 93, No. 22, p12513-12518	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
18 February, 1999 (18. 02. 99)

Date of mailing of the international search report  
2 March, 1999 (02. 03. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05172

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FUJIMOTO K., et al., "EFFECTS OF STRUCTURAL MODULATION ON BIOLOGICAL ACTIVITY OF BONBESIN ANALOGUES WITH (E)-ALKENE BOND", Life Sciences, 1997, Vol. 60, No. 1, p29-34	1-14
Y	JP, 63-30479, A (Rhone-Poulenc Sante), 9 February, 1988 (09. 02. 88), Claims & EP, 253738, A1	1-14
Y	EP, 400971, A2 (FLORIDA STATE UNIVERSITY), 5 December, 1990 (05. 12. 90), Claims & JP, 3-86860, A & US, 5336785, A	1-14



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/05172

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C 07 K 7/06, A 61 K 38/08, A 61 K 38/31, A 61 K 45/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C 07 K 7/06, A 61 K 38/08, A 61 K 38/31, A 61 K 45/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO, 98/19705, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPAN Y), 14. 5月. 1998 (14. 05. 98), 要約、特許請求の範囲&AU, 9851597, A	1, 4-5, 13-14
P, X	WO, 98/13059, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPAN Y), 2. 4月. 1998 (02. 04. 98), 要約、特許請求の範囲、FIG.5&AU, 9745995, A	1, 4-5, 13-14
Y	J P, 7-70175, A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー), 14. 3月. 1995 (14. 03. 95), 【請求項1】、【0047】、【0067】【化56】、【0139】【化83】&EP, 624377, A2	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 02. 99

国際調査報告の発送日

02.03.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鈴木 恵理子

印

4 H 9636

電話番号 03-3581-1101 内線 3444

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	KERI GY., et. al., "A tumor-selective somatostatin analog (TT-232) with strong <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> antitumor activity", Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, Vol. 93, No. 22, p12513-12518	1-14
Y	FUJIMOTO K., et. al., "EFFECTS OF STRUCTURAL MODULATION ON BIOLOGICAL ACTIVITY OF BONBESIN ANALOGUES WITH (E)-ALKENE BOND", Life Sciences, 1997, Vol. 60, No. 1, p29-34	1-14
Y	J P, 63-30479, A (ローン-プーラン・サント), 9. 2月. 1988 (09. 02. 88), 特許請求の範囲& E P, 253738, A1	1-14
Y	E P, 400971, A2 (FLORIDA STATE UNIVERSITY), 5. 12月. 1990 (05. 12. 90), 特許請求の範囲& J P, 3-86860, A&US, 5336785, A	1-14